

# Antihypertensive drugs and the microcirculation

Citation for published version (APA):

Messing, M. W. J. (1992). *Antihypertensive drugs and the microcirculation*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Datawyse / Universitaire Pers Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.19920911mm>

**Document status and date:**

Published: 01/01/1992

**DOI:**

[10.26481/dis.19920911mm](https://doi.org/10.26481/dis.19920911mm)

**Document Version:**

Publisher's PDF, also known as Version of record

**Please check the document version of this publication:**

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

**General rights**

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

**Take down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

---

## Chapter 10

# Summary

The microcirculation plays an important role in the pathogenesis and maintenance of hypertension. A variety of remote and local control systems is involved in vascular tone regulation in arterioles, the main site of resistance in the vascular system. Disturbances in these control systems lead to the elevated resistance present during hypertension. These disturbances can have a structural or a functional basis. A variety of antihypertensive drugs is used for treatment of hypertension. Little is known about the actions these drugs exert on the microcirculation, the affected part of the vasculature. In this thesis, the results are presented on experiments carried out to investigate what microvascular alterations are associated with hypertension and how several antihypertensive drugs act on the altered microvasculature. The microvascular preparation used was the intact cutaneous maximum muscle of conscious spontaneously hypertensive rats (SHR). To expose this muscle for intravital microscopic observations, a dorsal microcirculatory chamber was implanted on the dorsal skinfold of the rats. This methodology is described in detail in chapter 2.

The results of a morphological comparison of the cutaneous maximus muscle microvasculature in SHR and their normotensive counterpart, the Wistar Kyoto rat (WKY) are described in chapter 3. Differences in network anatomy have been shown to be minor. However, diameters of large arterioles were about 30% narrower in SHR, which is most likely the main cause of resistance increase in this tissue. These vessels are assumed to be mainly involved in blood flow distribution. Furthermore, vascular tone in large arterioles of SHR was elevated. Interestingly, there was no difference in reactivity or diameter size of small arterioles. However, the number of small arterioles was higher in SHR, while simultaneously functional rarefaction was present in SHR, but not in WKY. The main function of small arterioles is most likely regulation of blood flow at a local level. There were also no significant differences at the venular side of the microcirculation, except for an increase in number of small venules.

The remaining experimental chapters all report on the acute effects of systemic intravenous administration of antihypertensive drugs on microvascular diameter. Drugs that influence transmembrane ion transport, i.e. calcium antagonists (verapamil, nifedipine, and felodipine) and potassium channel openers (lemakalim), induced strong arteriolar dilatation with the strongest effect on small arterioles, while there was no effect on venular diameter (chapters 4 and 5). This indicates that vessels with a high degree of myogenic tone are most sensitive to disturbances in local mechanisms of vascular tone regulation.

In chapter 6, an analysis of  $\alpha$ -adrenergic reactivity of the microvasculature is given. This was done by measuring microvascular diameter changes induced by the specific  $\alpha$ -adrenergic agonists phenylephrine ( $\alpha_1$ ) and azepexole ( $\alpha_2$ ), and antagonists prazosin ( $\alpha_1$ ) and yohimbine ( $\alpha_2$ ). Alpha<sub>1</sub>-adrenergic reactivity, which is preferentially under neural control, was present in large arterioles and large venules, but not in smaller vessels. Alpha<sub>2</sub>-adrenergic reactivity, which is very sensitive to changes in local environment, was found on the entire arteriolar, but not the venular side of the microvasculature. These differences in distribution of  $\alpha_1$ - and  $\alpha_2$ -adrenergic reactivity could be involved in differential tone regulation at different levels of the microvascular tree. Whole organ flow is partly under remote, neural regulation, while local flow is only sensitive to local mechanisms.

Also in chapter 6, the microvascular effects of graded haemorrhage are presented. This non-pharmacological way of blood pressure reduction had no acute effects on microvascular diameters. Therefore, it can be concluded that the microvascular effects observed after drug administration were drug-specific and were not influenced by the depressor response as such.

Chapter 7 presents the results of experiments in which angiotensin II was antagonised in different ways. First, angiotensin II formation was inhibited using the angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors captopril and enalaprilat. Secondly, the action of angiotensin II was antagonised with the non-peptide angiotensin II receptor antagonist losartan (until recently referred to as DuP 753). Furthermore, the acute effects of angiotensin II infusion were investigated. Although significant changes in blood pressure were observed, no significant changes in diameter of any type of microvessel was observed. Only in SHR with an activated renin-angiotensin system, a losartan-induced dilatation of small arterioles was seen. From these data, it is concluded that in normal SHR, angiotensin II does not contribute to microvascular tone of striated muscle microvessels.

It is concluded that in SHR striated muscle the main microvascular alterations are located at the level of the large arterioles. These vessels are mainly involved in blood flow distribution. The small arterioles, part of which are functionally rarefied, do not contribute to resistance increase. Pharmacological interventions as described here, generally affected the arteriolar, but not the venular microvasculature. Especially calcium antagonists, potassium channel openers, and  $\alpha_2$ -adrenoceptor antagonists are effective in dilating these arterioles. Although they do not specifically exert their action on the most affected arterioles, the large blood distributing ones, but also on smaller ones, these drugs seem the most rational ones for antihypertensive therapy. On an acute basis, they may normalise large arteriolar reactivity. After chronic therapy they should normalise, or at least increase large arteriolar baseline diameters.

More work is needed to further elucidate microvascular functional and structural changes that occur in the present model. The work should also be extended to other models of experimental hypertension. Prolonged *in vivo* observations of arterioles could also provide a helpful reference frame for *in vitro* studies of the same vessels.

An intact striated muscle preparation in conscious rats is continuously available for intravital microscopic observations during a period of several weeks to months. Therefore, a most exciting future application that our model offers is to study long term microcirculatory effects of antihypertensive treatment.

---

# HOOFDSTUK 11

## Samenvatting

### 11.1 Antihypertensiva en de microcirculatie

#### 11.1.1 *Inleiding*

Hoge bloeddruk of hypertensie is een afwijking waaraan zo'n 15 tot 20% van de volwassen bevolking lijdt. De ernst van de afwijking is niet altijd zodanig dat behandeling met een geneesmiddel nodig is. Aanpassing van leef- en eetgewoonten kan al helpen. Voor gevallen waarin behandeling wel nodig is, zijn verschillende geneesmiddelen beschikbaar, die bekend staan onder de verzamelnaam antihypertensiva: geneesmiddelen tegen hoge bloeddruk.

Voordat antihypertensiva mogen worden voorgeschreven door de arts, worden ze uitgebreid onderzocht op hun werkzaamheid en eventuele schadelijke bijwerkingen. Dit gebeurt overigens met alle geneesmiddelen. Pas als een medicijn voldoende veilig is bevonden, mag het worden voorgeschreven. Dit betekent echter niet dat dan ook alle effecten van dat medicijn precies bekend zijn. Daarom blijft onderzoek van geneesmiddelen doorgaan, ook nadat ze al mogen worden voorgeschreven. Aan de hand van de resultaten kunnen geneesmiddelen verder verbeterd worden.

In dit proefschrift staan de resultaten beschreven van een onderzoek naar de effecten van antihypertensiva op de microcirculatie. In het onderstaande zal eerst uitgelegd worden wat de microcirculatie precies is en wat het belang van de microcirculatie is bij bloeddrukregulatie. Vervolgens zal uitgelegd worden hoe de experimenten zijn uitgevoerd. Daarna volgt een korte beschrijving van de onderzochte antihypertensiva. In het laatste deel van deze samenvatting zullen de belangrijkste onderzoeksresultaten en de conclusies daaruit besproken worden.

#### 11.1.2 *De microcirculatie: een deel van het bloedvatenstelsel*

Mensen en dieren beschikken over een bloedvatenstelsel (fig 11.1). Hierin stroomt het bloed rond met als doel weefsels en organen van voedingsstoffen te voorzien en afvalstoffen af te voeren. De bloedstroom wordt in stand gehouden door het hart. Het hart pompt het bloed in grote, stevige vaten, de slagaders of arteriën. Naar de weefsels en organen toe vertakken de arteriën zich in steeds kleinere vaten, de arteriolen. In de allerkleinste bloedvaten, de haarvaten of capillairen vindt de uitwisseling van voedings- en afvalstoffen plaats. Daarna

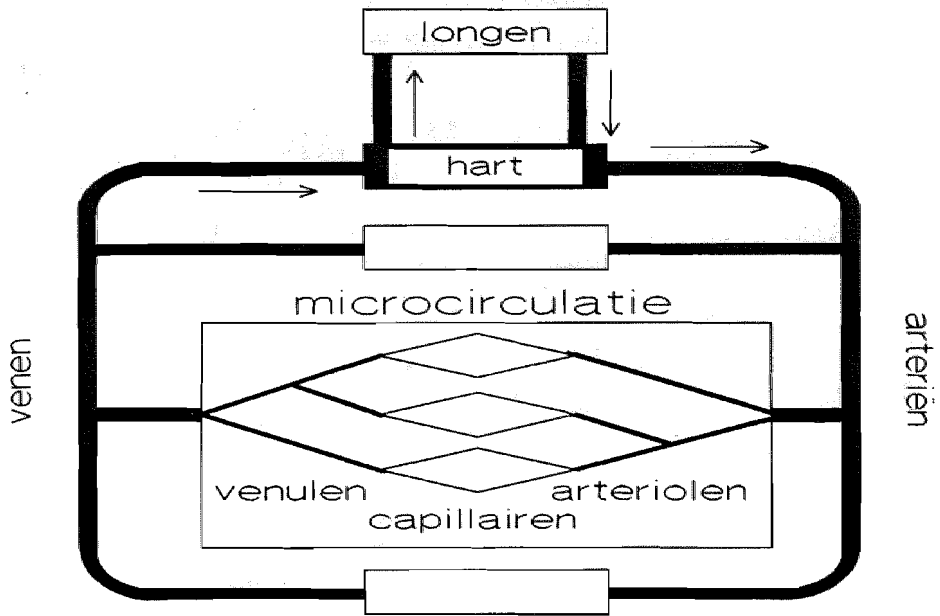
stroomt het bloed terug naar het hart. Eerst door de kleine aders, de venulen, en geleidelijk aan door grote aders, de venen. In de longen wordt het bloed van zuurstof voorzien, waarna het weer het lichaam wordt ingepompt. De grote bloedvaten, dus de arteriën en venen, worden samen met het hart aangeduid als de macrocirculatie. Hierdoor vindt het transport van het bloed naar en van de organen en weefsels plaats.

De rest van het bloedvatenstelsel wordt aangeduid als de microcirculatie. De microcirculatie bestaat dus uit arteriolen, capillairen en venulen en ligt geheel binnenin de organen en weefsels (zie fig 11.1). Elke soort vat heeft een eigen functie. De arteriolen reguleren de doorbloeding van een orgaan, in de capillairen vindt de uitwisseling van voedings- en afvalstoffen plaats, en de venulen verzamelen het bloed dat het orgaan weer verlaat. De arteriolen reguleren de doorbloeding van een orgaan door hun diameter te variëren. Dit kunnen zij doen door de spierlaag in hun wand meer of minder samen te trekken. Arteriolen worden wijder als een orgaan actief is. Hierdoor wordt de bloedstroom vergroot, waardoor in de verhoogde behoefte aan zuurstof en voedingsstoffen kan worden voorzien. Komt het orgaan tot rust, dan vernauwen de arteriolen, waardoor de bloedstroom door dat orgaan weer afneemt.

### 11.1.3 *De bloeddruk*

Het hart pompt het bloed rond door het bloedvatenstelsel. Doordat dit stelsel een gesloten systeem is, ontstaat er door het pompen van het hart een druk, de bloeddruk. Deze druk is nodig om het bloed vanaf het hart naar de organen en weefsels te stuwten. Op zijn weg ondervindt het bloed weerstand, doordat het langs de vaatwanden wrijft. Hierdoor wordt het bloed afgeremd en hoe verder het bloed van het hart afkomt, des te lager de druk wordt. In de capillairen aangekomen is nog maar zo'n 10% van de begindruk over. Deze lage druk voorkomt dat de dunne wand van de capillairen beschadigd wordt, waardoor de uitwisseling van voedings- en afvalstoffen verstoord zou raken. De resterende druk is echter nog wel voldoende om het bloed terug te voeren naar het hart.

De hoogte van de bloeddruk wordt bepaald door twee factoren. Ten eerste is dit de hoeveelheid bloed die per minuut uit het hart stroomt, het zogenaamde hartminuutvolume. Ten tweede is dit de weerstand die het bloed op zijn weg door het vaatstelsel ondervindt door het wrijven langs de vaatwanden. De weerstand die het vaatstelsel in zijn geheel veroorzaakt, wordt totale perifere weerstand genoemd. Hartminuutvolume en totale perifere weerstand bepalen dus de bloeddruk. Stijgt een van beide dan wordt de bloeddruk hoger. Onderzoek heeft aangetoond dat bij mensen met hypertensie meestal niet het hartminuutvolume, maar vooral de totale perifere weerstand is toegenomen. Dit betekent dat een goede regulatie van de totale perifere weerstand belangrijk is voor de handhaving van een normale bloeddruk. Hierbij speelt de microcirculatie een belangrijke rol, zoals in de volgende paragraaf zal worden uitgelegd.



**Figuur 11.1** Een schematische weergave van het bloedvatstelsel met daarin een aantal organen. In één orgaan is de microcirculatie aangegeven.

#### 11.1.4 De microcirculatie en bloeddrukregulatie

De totale perifere weerstand wordt bepaald door de weerstanden van de afzonderlijke bloedvaten en de manier waarop de bloedvaten in het bloedvatstelsel zijn gerangschikt.

De weerstand van een bloedvat wordt voornamelijk bepaald door zijn diameter. Hoe groter de diameter, des te gemakkelijker het bloed door het vat kan stromen, dus hoe lager de weerstand. De weerstand zal in de grootste arterie, de aorta, dus laag zijn, en in de arteriolen hoog. De weerstand in het bloedvatstelsel neemt echter in de richting van de arteriolen niet gelijkmatig toe. Dit komt doordat de aorta zich splitst in meerdere takken, die zich op hun beurt ook weer vertakken. Hierdoor neemt de diameter van de vaten wel steeds meer af, maar hun aantal neemt toe. Het bloed krijgt op deze manier steeds meer wegen ter beschikking om doorheen te stromen. Dit doet de weerstandstoename door de diameterefname deels weer teniet. De weerstandstoename wordt dus bepaald door het samenspel van diameterefname en toename van het aantal vaten. Onderzoek heeft aangetoond dat door dit samenspel de weerstand over de arteriën relatief klein is. Daardoor is er over de arteriën weinig drukverval. De weerstand over de arteriolen is echter groot, zodat er over deze vaten een groot drukverval plaatsvindt. De weerstand over de rest van het vaatstelsel is weer laag.

Het belangrijkste deel van de totale perifere weerstand ligt dus in de arteriolen van de microcirculatie. Bij hypertensie is de totale perifere weerstand verhoogd,

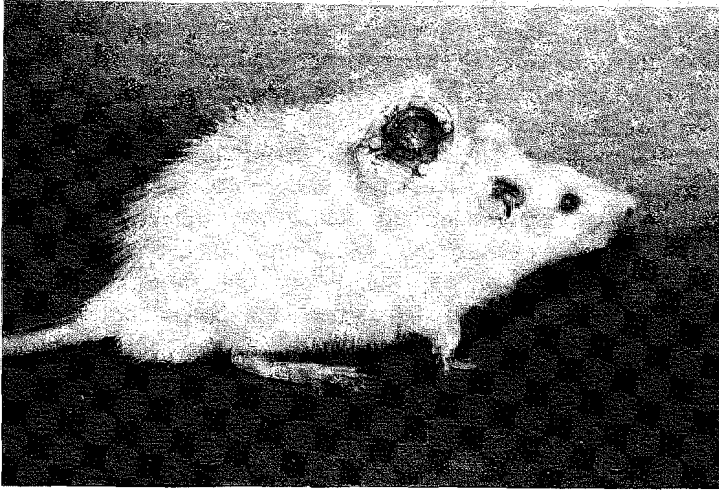
wat voor een belangrijk deel veroorzaakt zal zijn door veranderingen in de arteriolen. Het kan zijn dat hun diameter is afgenomen of dat hun aantal kleiner is geworden. De experimenten die in dit proefschrift beschreven staan, zijn uitgevoerd op een spier van ratten met hypertensie. De hypertensie bij deze ratten ontstaat spontaan door een erfelijke afwijking, die door inteelt is ontstaan. Daarom worden ratten van deze stam aangeduid als spontaan hypertensieve ratten, afgekort SHR. Aangezien spieren in mens en dier de meest voorkomende weefselsoort zijn, zullen veranderingen in dit weefsel belangrijk kunnen bijdragen aan een verhoogde bloeddruk. Daarom is er in dit onderzoek voor gekozen de microcirculatie van een spier te bestuderen. Eerst is onderzocht, waarom de weerstand in deze spier is verhoogd en vervolgens wat de effecten van verschillende antihypertensiva op de microcirculatie van deze spier zijn. Daarbij is gekeken, of het bloeddrukverlagende effect van deze geneesmiddelen te verklaren is, doordat zij de weerstand in de microcirculatie verlagen.

## 11.2 De uitvoering van de experimenten

Bij onderzoek van de microcirculatie wordt gebruik gemaakt van een microscoop. Het zal echter duidelijk zijn dat kleine bloedvaatjes niet zomaar zichtbaar worden als een proefdier, meestal een rat of een ander knaagdier, onder de microscoop wordt gelegd. Door middel van een chirurgische ingreep moet een geschikt stukje weefsel vrijgeprepareerd worden. Om een dergelijke operatie mogelijk te maken moet het proefdier verdoofd worden. Meestal vindt aansluitend aan de operatie het experiment plaats. Deze procedure heeft als nadeel dat de toestand waarin de microcirculatie bestudeerd wordt, beïnvloed is door het verdovingsmiddel en door de chirurgische handelingen. Om dit probleem op te lossen is gebruik gemaakt van ratten met een huidkamer, zoals te zien is op de foto (fig 11.2). In de huidkamer is de microcirculatie van een huidspierlaag zichtbaar, die bestudeerd kan worden in wakkere ratten die hersteld zijn van de operatie. In hoofdstuk 2 staat beschreven, hoe de huidkamer geïmplanteerd wordt.

Tijdens de experimenten zitten de ratten in een speciale houder die in de microscoop wordt gezet. De houder is nodig om de ratten stil te laten zitten, zodat de huidkamer goed voor de lens van de microscoop blijft. De ratten zijn er op getraind in de houder te zitten en kunnen dat zonder problemen een aantal uren volhouden. Door de microscoop zijn de arteriolen en venulen zichtbaar. Capillairen zijn met de gebruikte apparatuur niet te zien. Aan de microscoop zijn een videocamera en een videorecorder gekoppeld. Voordat de rat een antihypertensivum krijgt toegediend, worden video-opnamen gemaakt van een aantal arteriolen en venulen. Na de toediening worden van dezelfde arteriolen en venulen weer opnamen gemaakt. Na het experiment worden de videobanden met een speciaal apparaat geanalyseerd. Hiermee kunnen de diameters van de vaatjes gemeten worden. Door nu van elk vat de diameter voor toediening te vergelijken met die na toediening is na te gaan of vaatverwijding in de huidspier een rol speelt bij het bloeddrukverla-





*Figuur 11.2 Een rat met een huidkamer. In de huidkamer is de microcirculatie van de huidspier zichtbaar.*

gend effect van het onderzochte antihypertensivum. Om na te gaan of arteriolen en venulen van verschillende grootte even sterk reageren op het antihypertensivum worden ze ingedeeld naar grootte en vertakingsgraad, zoals is aangegeven op de voorkant van dit proefschrift. De grootste arteriolen die de huidkamer binnen komen, worden A1 genoemd, hun zijtakken A2 en zo verder naar A3 en A4. Met de venulen wordt hetzelfde gedaan. De grootste zijn V1 en hun vertakkingen V2 en zo verder naar V3 en V4. Zo is dus voor elke klasse van vaatjes hun reactie op een antihypertensivum bepaald.

### 11.3 De onderzochte antihypertensiva

Antihypertensiva kunnen de kracht verminderen waarmee spiercellen in de vaatwand zich samentrekken. Daardoor worden de bloedvaten wijder en wordt de totale perifere weerstand lager, zodat de bloeddruk daalt. De mate waarin de vaatwand zich samentrekt, hangt af van een complex samenspel van diverse regelmechanismen. Dit betreft onder andere zenuwactiviteit en de concentratie in het bloed van hormonen en stofwisselingsproducten. Elk van deze mechanismen kan door een antihypertensivum beïnvloed worden. Dat betekent dat er veel verschillende manieren zijn waarop een bloeddrukdaling opgewekt kan worden.

Om te beginnen, is voor de samentrekking van een spiercel calcium nodig. Vanuit de omgeving stroomt calcium door speciale kanalen de spiercel in. Er zijn antihypertensiva die deze kanalen direct of indirect blokkeren, zodat de spiercel niet meer kan samentrekken door gebrek aan calcium. Zulke antihypertensiva zijn bij de

experimenten van de hoofdstukken 4 en 5 gebruikt.

Verder zijn er zijn in het lichaam verschillende hormonen die de vaatwand kunnen laten samentrekken. Hiertoe binden zij aan speciale structuren aan de buitenkant van de spiercel, de zogenaamde receptoren. Door deze binding worden de processen geactiveerd die de cel doen samentrekken. Een voorbeeld van zulke hormonen zijn adrenaline, dat uit de bijniere afkomstig is, en noradrenaline, dat door zenuwuiteinden wordt vrijgezet. Van de receptor waar deze hormonen aan binden, de zogenaamde adrenoceptoren, bestaan verschillende subtypen. Deze subtypen verschillen in chemische structuur en hebben daardoor een verschillende gevoeligheid voor hun hormoon. Bij de regulatie van de bloedvatdiameter zijn twee subtypen van belang, de zogenaamde  $\alpha_1$ - en  $\alpha_2$ -adrenoceptor. Doordat beide subtypen niet overal in het bloedvatstelsel evenveel voorkomen, is het mogelijk de diameter van bijvoorbeeld kleine arteriolen anders te reguleren dan die van grote arteriolen. In hoofdstuk 6 staan experimenten beschreven waarin de verdeling van  $\alpha_1$ - en  $\alpha_2$ -adrenoceptoren in de microcirculatie van de huidspier van de SHR is onderzocht. Dit is gedaan met stoffen die qua structuur precies op het  $\alpha_1$ - of het  $\alpha_2$ -subtype passen. Voor elk receptortype betrof dit een antihypertensivum, dat dus vaatverwijding veroorzaakte, en een stof die de vaatwand kon doen samentrekken. Door nu na te gaan welke stof waar in de vaatboom een vaatverwijding of -vernauwing veroorzaakte, kon een uitspraak worden gedaan over de verdeling van beide receptortypen.

Een ander hormoon dat betrokken is bij de bloeddrukregulatie, is angiotensine II. Het zorgt ervoor dat de bloeddruk op peil blijft als het te ver dreigt te gaan dalen. Angiotensine II wordt in een aantal stappen in de bloedbaan en in vele organen, gevormd. Er is een grote groep antihypertensiva die de bloeddruk kunnen verlagen door de vorming van angiotensine II te remmen. Daarnaast is er vrij onlangs een antihypertensivum ontwikkeld dat de werking van angiotensine II verhindert door de receptor voor dit hormoon te blokkeren. Beide soorten antihypertensiva zijn gebruikt om te onderzoeken wat de rol van angiotensine II is bij de weerstandsregulatie in de huidspier van de SHR. De resultaten van dit onderzoek staan beschreven in hoofdstuk 7.

#### 11.4 Resultaten en conclusies

De ratten die gebruikt zijn krijgen door een erfelijke afwijking hypertensie. Dit gaat gepaard met een verhoging van de totale perifere weerstand. Om te beginnen is onderzocht waarom de weerstand in de huidspier, die in dit onderzoek bestudeerd is, verhoogd is. Dit is gedaan door het vaatpatroon van de huidspier van de hypertensieve ratten te vergelijken met dat van ratten van een verwante stam die geen hypertensie hebben, de zogenaamde Wistar-Kyoto rat, afgekort WKY. De resultaten van dit onderzoek staan beschreven in hoofdstuk 3. De belangrijkste bevinding was dat de diameter van de grote arteriolen (A1 en A2) van de SHR zo'n 30% kleiner was, dan die van de WKY. Deze diameterafname is

hoogst waarschijnlijk de belangrijkste oorzaak van een toegenomen weerstand in de huidspier van de SHR.

In de hoofdstukken 4 tot en met 7 staan de experimenten met antihypertensiva beschreven. Voor deze experimenten zijn alleen SHR gebruikt. Alle antihypertensiva zijn onderzocht in doseringen die de bloeddruk van de ratten verlaagden. Dit had bijna nooit invloed op de venulen, wat verklaard kan worden door het feit dat venulen geen rol spelen bij de weerstandsregulatie. Op de arteriolen hadden de antihypertensiva zeer uiteenlopende effecten. Meestal veroorzaakten zij een sterke vaatverwijding. Directe of indirecte blokkade van calcium-kanalen verwijdde de keinste arteriolen het sterkst, maar ook op de grote arteriolen waren er duidelijk meetbare effecten. De  $\alpha_1$ -adrenoceptor komt volgens de resultaten in zowel de grote arteriolen als de grote venulen voor, terwijl de  $\alpha_2$ -adrenoceptor op de grote en de kleine arteriolen, maar niet op de venulen voorkomt. Remming van de vorming van angiotensine II, en ook blokkade van zijn receptor had geen vaatverwijding tot gevolg. Dit duidt erop dat angiotensine II geen belangrijke rol speelt bij de weerstandsregulatie in de huidspier van de SHR.

Uit deze resultaten kan geconcludeerd worden dat de mechanismen die betrokken zijn bij de bloeddrukregulatie, niet allemaal even sterk op de microcirculatie werken en dat er wat dit betreft zelfs binnen de microcirculatie verschillen bestaan. Bij hypertensie is het belangrijkste deel van de verhoging van de totale perifere weerstand in de microcirculatie gelegen. De totale perifere weerstand kan weer verlaagd worden door met een antihypertensivum die mechanismen van bloeddrukregulatie te remmen die hun sterkste invloed in de microcirculatie hebben. Daarom komen voor behandeling van hypertensie met name die antihypertensiva in aanmerking, die in de microcirculatie een sterke vaatverwijding veroorzaken.